Autorização de Uso Emergencial de Vacinas contra a COVID-19

Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Considerações Iniciais

- Comitê COVID-GGMED: equipe multidisciplinar (farmacêuticos, biólogos, biomédicos, estatísticos e médicos);

- Autorizações de Uso Emergencial por outras agências reguladoras:

País	Pedido Formal	Aprovação
Reino Unido	11/set	01/dez
Canadá	09/out	09/dez
Estados Unidos	20/nov	11/dez

Vacina Adsorvida Covid-19 (inativada) Coronavac: Qualidade, Segurança e Eficácia

Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Descrição da Vacina

- Desenvolvida pela empresa Sinovac Life Sciences Co., LTD (China);
- Seu insumo farmacêutico ativo biológico é o antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2;
- Pedido relativo a 6 milhões de doses fabricadas em Sinovac life Sciences Co., Ltd , Beijing, China

Uso Pretendido (como solicitado pela empresa)

- Trabalhadores da saúde;
- Profissionais de apoio, cuidadores de idosos, entre outros;
- População idosa (60 anos e mais);
- Pessoas com 60 anos e mais institucionalizadas;
- Pessoas com morbidades: (Diabetes mellitus; hipertensão arterial sistêmica; doença pulmonar obstrutiva crônica; doença renal; doenças cardiovasculares e cerebrovasculares; indivíduos transplantados de órgão sólido; anemia falciforme; câncer e obesidade grave (IMC≥40).
- População indígena aldeada em terras demarcadas;

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Uso Pretendido (como solicitado pela empresa)

- Povos e comunidades ribeirinhas;
- População em situação de rua;
- Pessoas com deficiência permanente severa;
- Trabalhadores da educação;
- Professores de nível básico ao superior;
- Pessoas envolvidas nos processos de produção e desenvolvimento de imunobiológicos estratégicos contra a Covid-19;
- Membros das Forças de Segurança e Salvamento;
- Funcionários do sistema de privação de liberdade;
- Trabalhadores do transporte coletivo;
- Transportadores rodoviários de carga;
- População privada de liberdade.

Cenário Regulatório Internacional

- A vacina adsorvida covid-19 (inativada) ainda não teve seu registro sanitário aprovado em nenhum país, mas se encontra aprovada para uso emergencial na República Popular da China, Turquia e Indonésia.

Histórico de Interações com a Anvisa

- 41 comunicações com o Instituto Butantã entre os dias 15/06/2021 a 16/01/2021;

- 19 reuniões para discussão da Anuência em Pesquisa Clínica, Interrupção do Estudo e Autorização de Uso Emergencial.

Tecnologia Farmacêutica e Qualidade

Desenvolvimento da Vacina

- Foram coletadas amostras de sangue contendo SARS-CoV-2 de quatro pacientes que foram infectados por SARS-COV-2 em diferentes regiões da China;

- Quatro cepas candidatas de SARS-CoV-2 foram isoladas, cultivadas in vitro e identificadas por RT-PCR;

- Comparada a imunogenicidade pela detecção do título de anticorpos de neutralização nos soros, após a imunização de camundongos e ratos.

Desenvolvimento da Vacina

- A sequência genética obtida foi comparada com a sequência de referência de SARS-CoV-2;

- Gerado o banco de célula para cultivo do vírus (célula Vero derivada do tecido de rim normal de macaco verde adulto africano);

- Estabelecimento do lote semente (mestre e de trabalho) testados pela Sinovac e pelo *National Institute of Food and Drug Control* (NIFDC) - China.

- Para o desenvolvimento de novo Lote de Semente Mestre, entretanto, para o Lote de Semente de Trabalho, devem ser realizados o teste de identificação, título de vírus, esterilidade e teste de micoplasma.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Principais Aspectos do Desenvolvimento Avaliados pela Anvisa

- Escolha das cepas virais para geração das sementes;
- Evidências sobre as características das células e vírus se mantêm inalteradas durante os passos empregados na produção e determinação da idade celular máxima *in vitro*;
- Ensaios para caracterização do vírus (morfologia) e impurezas.

Fabricação

- Desenvolvimento do processo na escala piloto;
- Cultivo celular;
- Propagação;
- Inativação;
- Purificação;
- Estudo de comparabilidade para aumento de escala, da escala piloto para escala comercial.

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Controle de Qualidade da Substância Ativa

Item de teste	Referência	Equivalência Ph. Eur.
Identificação	Especificação in-house	----------
Esterilidade	Farmacopeia Chinesa capítulo geral <1101>	Monografia 2.6.1
Endotoxina bacteriana	Farmacopeia Chinesa capítulo geral <1143>	Monografia 2.6.14
BSA Residual	Farmacopeia Chinesa capítulo geral <3411>	Monografia 2.7.1
Proteína residual da célula Vero	Especificação in-house	----------
DNA residual da célula Vero	Farmacopeia Chinesa capítulo geral <3407>	(exigência)
Conteúdo de antígeno	Especificação in-house	----------
Conteúdo de proteína	Farmacopeia Chinesa capítulo geral <0731>	Monografia 2.5.33
Endonuclease não restritiva residual	Especificação in-house	-------
β-propiolactona residual	Especificação in-house	-------
Formaldeído livre	Farmacopeia Chinesa capítulo geral <3207>	Monografia 2.4.18
	-------	-------

Controle de Qualidade do Produto a Granel, Granel Terminado, e Vacina Terminada

- Apesar de ter sido demonstrado que as especificações seguem a Farmacopeia Chinesa, esta não é reconhecida pela Anvisa, conforme a Resolução RDC n° 37, de 06/07/2009;

- Apresentado método de comparabilidade entre a Farmacopéia Européia e a Farmacopéia Chinesa;

- Apresentado cronograma de adequação para implementação dos métodos analíticos, conforme a Farmacopeia Europeia.

- O Instituto Butantan se comprometeu, uma vez tendo feito a internalização da metodologia analítica do produto terminado, em fazer o controle de qualidade de futuros lotes da vacina adsorvida covid-19 (inativada) a serem usados no contexto desta solicitação de uso emergencial.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Estabilidade do Granel e Produto Terminado

- **Granel:** os resultados para todos os lotes ficaram dentro das especificações nas condições de armazenamento de longa duração (5°C±3°C) por até **6 meses**.

- **Terminado:** proposta de extrapolação para o prazo de 12 meses. Sob as seguintes condições:

1- Apresentação de dados atualizados à Anvisa assim que disponíveis;
2- Comunicação imediata caso seja identificado qualquer problema na estabilidade;
3- Compromisso de recolhimento dos lotes em caso de identificação de problemas na estabilidade;
3- Revisão das especificações para os testes de liberação e estabilidade para o granel e produto terminado;
4- Avaliação da potência dos lotes de vacina importados da Sinovac (retestagem) e inclusão deste teste na liberação e estabilidade do produto terminado, caso não haja correlação entre conteúdo antigênico e potência.

Estudos Não-Clínicos

Estudos Não-Clínicos realizados

Estudo de imunogenicidade: titulação de anticorpos em camundongos;

Estudos de desafio de vírus: para determinar a possível dosagem e cronograma da vacina como evidência para aplicação clínica e evidência preliminar de eficácia;

Avaliação geral de segurança: incluindo toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, anafilaxia sistêmica ativa, tolerância local e estudos de toxicidade reprodutiva.

- Conclusão: Perfil de segurança não-clínica bem caracterizado.

Estudos Clínicos

Estudo Clínico

Título do Estudo: COV-02-IB – Ensaio Clínico Fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida por Sinovac – PROFISCOV

País(es) onde o estudo foi conduzido: Brasil – 16 centros de pesquisa

Data de início e término do estudo:
Início do estudo: 21/07/2020
Término do estudo: em andamento
Data de corte: 16/12/2020

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Objetivos Primários do Estudo Clínico

• Avaliar a eficácia de duas doses da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) em indivíduos **sintomáticos com 18 anos de idade ou mais**, com confirmação virológica de COVID-19, duas semanas após a segunda vacinação que **trabalham como profissionais de saúde** realizando atendimento em contato direto com pessoas com quadros possíveis ou confirmados de COVID-19.

• Descrever a **ocorrência de reações adversas** da droga associadas com a administração de cada dose da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) **até uma semana após a vacinação em Adultos (18-59 anos de idade) e Idosos (60 anos de idade ou mais)** que trabalham como profissionais de saúde realizando atendimento em contato direto com pessoas com quadros possíveis ou confirmados de COVID-19.

Objetivos Secundários do Estudo Clínico – Eficácia

a. **Avaliar a eficácia de duas doses da Vacina** adsorvida COVID-19 (inativada) em indivíduos sintomáticos com 18 anos de idade ou mais, com confirmação virológica de COVID-19, duas semanas após a última vacinação que trabalham como profissionais de saúde (...) **segundo exposição prévia a SARS-CoV-2;**

b. Avaliar a eficácia de **pelo menos uma dose da Vacina** adsorvida COVID-19 (inativada) em indivíduos sintomáticos com 18 anos de idade ou mais, com confirmação virológica de COVID- 19, **duas semanas após a primeira vacinação** que trabalham como profissionais de saúde (...);

Objetivos Secundários do Estudo Clínico – Eficácia

c. **Avaliar a eficácia de duas doses** de uma Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) em infecções assintomáticas e sintomáticas por SARS-CoV-2 detectadas sorologicamente e virologicamente, **duas semanas após a segunda vacinação** que trabalham como profissionais de saúde (...);

d. Avaliar a eficácia da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) **em casos graves de COVID-19 confirmados virologicamente**, duas semanas após receberem a segunda vacinação em indivíduos com 18 anos de idade ou mais que trabalham como profissionais de saúde (...).

Objetivos Secundários do Estudo Clínico – Imunogenicidade

h. Avaliar a resposta imune à vacinação em um subgrupo de participantes duas semanas após a administração de cada dose da vacina em Adultos (18-59 anos de idade) e Idosos (60 anos de idade ou mais).

i. Avaliar a resposta imune à vacinação mediada por células em um subgrupo de participantes antes de cada vacinação e às duas e quatro semanas após a administração da segunda dose da Vacina em Adultos (18-59 anos de idade) e Idosos (60 anos de idade ou mais).

j. Avaliar a presença de anticorpos contra SARS-CoV-2 antes e duas semanas após a administração da segunda dose da Vacina em Adultos (18-59 anos de idade) e Idosos (60 anos de idade ou mais).

Metodologia do Estudo

- Fase III, randomizado, multicêntrico guiado por desfecho, duplo cego, controlado com placebo para avaliar a eficácia e segurança da Vacina;

- Voluntários foram randomizados para receber uma dose intramuscular do produto sob investigação ou o placebo, em uma proporção de 1:1, estratificado por faixa etária (18 a 59 anos e 60 anos ou mais) e serão monitorados por um ano, por vigilância ativa de COVID-19;

- **Placebo:** contém hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio 0,5mL/dose, injeção intramuscular, duas doses administradas com duas semanas de intervalo.

Disposição dos Participantes

Table .1.3.1: Subject Disposition (All Subjects)

	Statistic	Vaccine (N=6129)	Placebo (N=6141)	All subjects (N=12607)
Informed Consent	n (%)	6110 (99.7)	6128 (99.8)	12571 (99.7)
Randomized	n (%)	6129 (100)	6141 (100)	12270 (97.3)
Any vaccination	n (%)	6057 (98.8)	6058 (98.6)	12123 (96.2)
Received 1st vaccination	n (%)	6057 (98.8)	6058 (98.6)	12123 (96.2)
Received 2nd vaccination	n (%)	5059 (82.5)	5040 (82.1)	10100 (80.1)
Received 3rd vaccination	n (%)	10 (0.2)	8 (0.1)	18 (0.1)
Included in PP analysis	n (%)	4653 (75.9)	4589 (74.7)	9242 (73.3)
Study discontinuations	n (%)	29 (0.5)	30 (0.5)	80 (0.6)
Reported Term for the ended participation				
SUBJECT DECISION	n (%)	21 (0.3)	27 (0.4)	54 (0.4)
OTHER	n (%)	1 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.1)
LOST TO FOLLOW-UP	n (%)	5 (0.1)	2 (0.0)	7 (0.1)
DEATH	n (%)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
MEDICAL DECISION	n (%)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)

n... number of subjects, percentages are based on N.

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Participação de Idoso

Table .1.3.3: Subject Disposition (All Elderly, 60 Years or Older)

	Statistic	Vaccine (N=295)	Placebo (N=301)	All subjects (N=600)
Informed Consent	n (%)	295 (100)	301 (100)	600 (100)
Randomized	n (%)	295 (100)	301 (100)	596 (99.3)
Any vaccination	n (%)	294 (99.7)	300 (99.7)	595 (99.2)
Received 1st vaccination	n (%)	294 (99.7)	300 (99.7)	595 (99.2)
Received 2nd vaccination	n (%)	209 (70.8)	204 (67.8)	413 (68.8)
Received 3rd vaccination	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Included in PP analysis	n (%)	186 (63.1)	176 (58.5)	362 (60.3)
Study discontinuations	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reported Term for the ended participation				
SUBJECT DECISION	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
OTHER	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LOST TO FOLLOW-UP	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DEATH	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
MEDICAL DECISION	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n... number of subjects, percentages are based on N.

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Dados Demográficos

Table .1.4.1.1: Demographics (Received any vaccination, All Subjects)

	Statistic	Vaccine (N=6057)	Placebo (N=6058)	All subjects (N=12123)
Sex				
Male	n (%)	2210 (36.6)	2099 (34.8)	4314 (35.7)
Female	n (%)	3829 (63.4)	3939 (65.2)	7771 (64.3)
	Total	6039	6038	12085
Age Group				
60 years or older	n (%)	294 (4.9)	300 (5.0)	595 (4.9)
18-59 years	n (%)	5738 (95.1)	5731 (95.0)	11476 (95.1)
	Total	6032	6031	12071
Race of the subject.				
WHITE	n (%)	4554 (75.8)	4496 (74.8)	9056 (75.3)
MULTIRRACIAL	n (%)	989 (16.5)	1040 (17.3)	2031 (16.9)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	n (%)	313 (5.2)	302 (5.0)	615 (5.1)
ASIAN	n (%)	142 (2.4)	157 (2.6)	299 (2.5)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	n (%)	10 (0.2)	13 (0.2)	23 (0.2)
	Total	6008	6008	12024
Age [years]				
	Mean	38.8	39.0	38.9
	SD	10.65	10.73	10.70
	Median	37.0	37.0	37.0
	Q1 / Q3	30.0 / 45.0	31.0 / 45.0	31.0 / 45.0
	Min / Max	19 / 84	19 / 80	19 / 84
	n	6032	6031	12071

n... number of subjects with available results, percentages are based on Total — Part 1/2
NC...Not Calculable

Resultados e Benefícios

Resultado Primário de Eficácia

Eficácia total (conforme desfecho primário): **50,39% (IC 95 : 35,26 – 61,98)***

*p=0,0049

Metodologia Estatística

Eficácia da Vacina e Razão de Risco (RR) – Covid-19

- Razão de Risco(RR) mede a incidência de casos de Covid-19 no braço da vacina em relação ao placebo.

- Eficácia da Vacina (VE) = 1 - RR

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Hazard Ratio (HR)

- Modelo de Regressão de Cox

$$\frac{h(t)}{h_0(t)} = \mathbf{exp}\left(b_1 X_1 + b_2 X_2 + \ldots b_p X_p\right)$$

- Eficácia da Vacina = 1 - HR

Hazard Ratio (HR)

Model Fit Statistics		
Criterion	Without Covariates	With Covariates
-2 LOG L	4380.517	4351.198
AIC	4380.517	4353.198
SBC	4380.517	4356.727

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0			
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	29.3186	1	<.0001
Score	28.8312	1	<.0001
Wald	27.6725	1	<.0001

Type 3 Tests			
Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
RNDGRPN	1	27.6725	<.0001

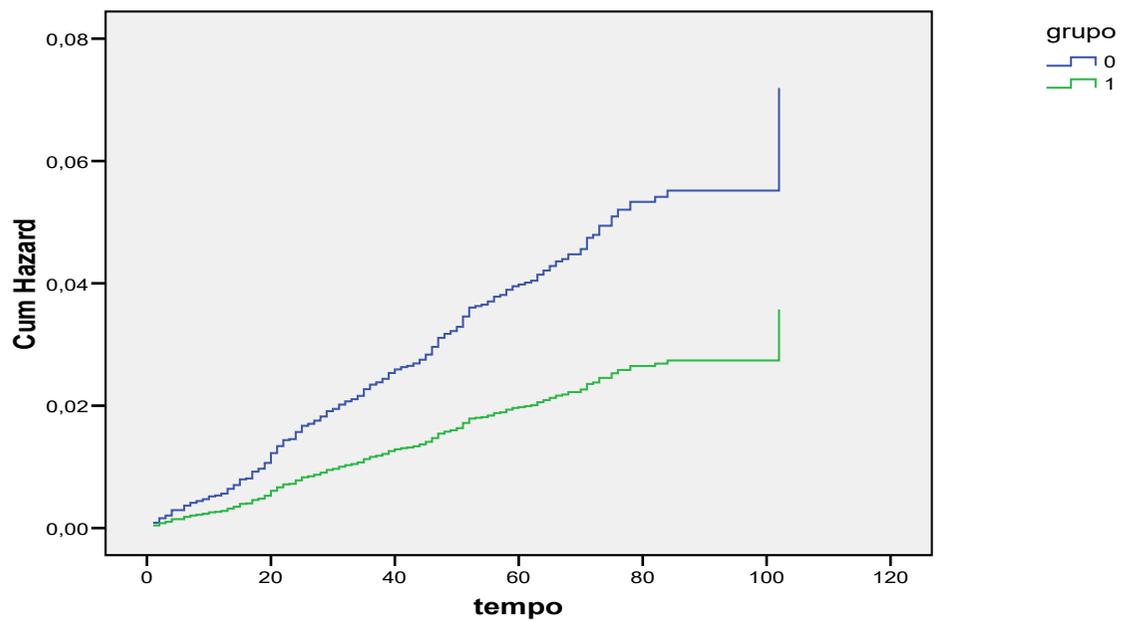
Analysis of Maximum Likelihood Estimates										
Parameter		DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95.42% Hazard Ratio Confidence Limits		Label
RNDGRPN	Vaccine	1	-0.70090	0.13324	27.6725	<.0001	0.496	0.380	0.647	RNDGRPN Vaccine

Estimate							
Label	Estimate	Standard Error	Test Value	z Value	Tails	Pr < z	Exponentiated
Vaccine vs. Placebo	-0.7009	0.1332	-0.357	-2.58	Lower	0.0049	0.4961

Eficácia da Vacina Coronavac

VE% = 1 – 0,496 = 50,4%

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Risco Acumulado

Incidência Acumulada

Cumulative Incidence Functions

With 95% Confidence Limits

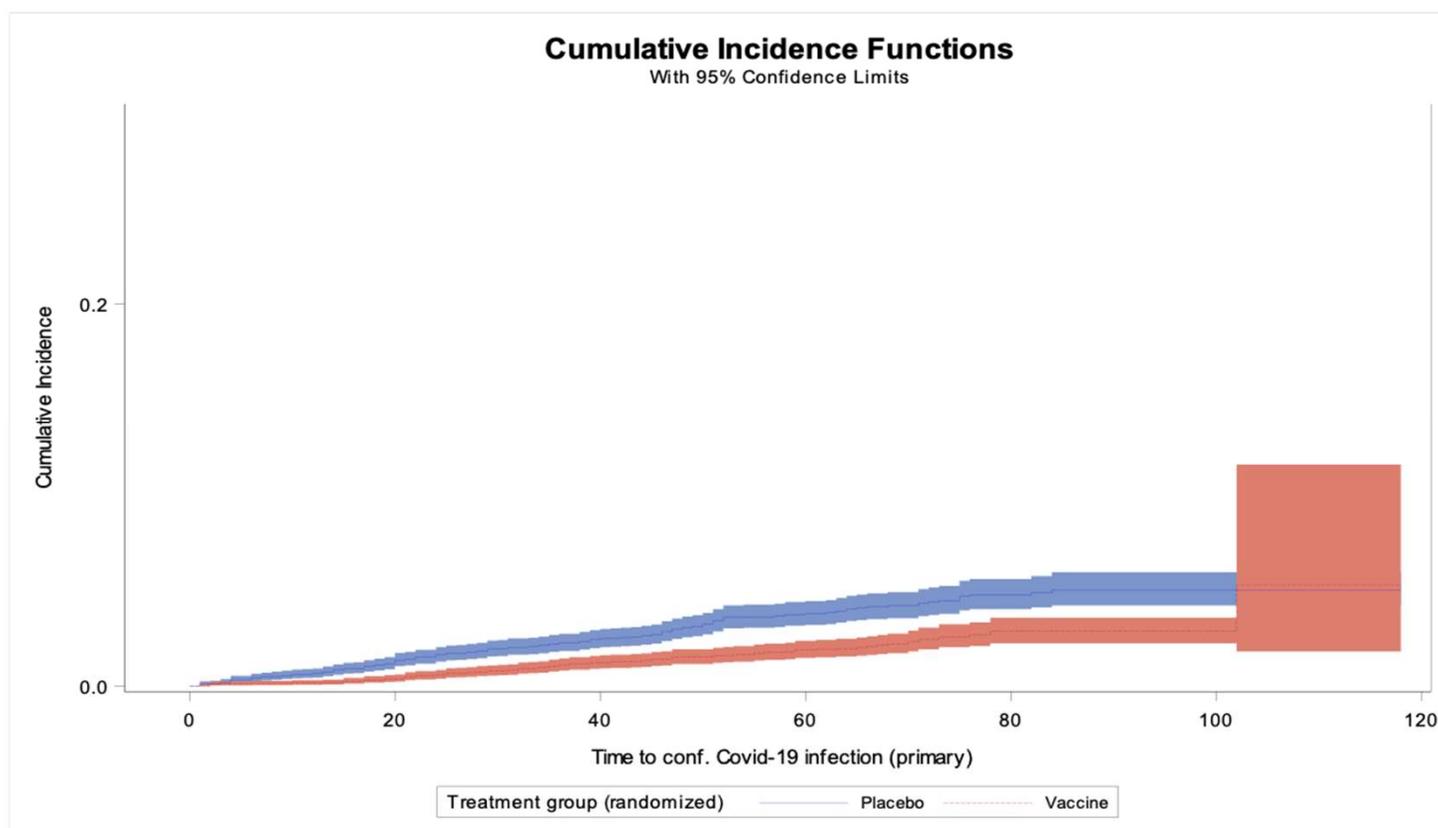
Cumulative Incidence

0.2

0.0

0 20 40 60 80 100 120

Time to conf. Covid-19 infection (primary)

Treatment group (randomized) — Placebo — Vaccine

Softwares

- SAS®
www.sas.com

- R
https://cran.r-project.org

- SPSS®
https://www.ibm.com/products/spss-statistics

Resultados Secundários de Eficácia

Resultado Secundário de Eficácia – Agrupamento por Gravidade

Ambulatory mild disease	Symptomatic; independent	2
	Symptomatic; assistance needed	3
Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4
	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6
	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Mechanical ventilation $pO_2/FIO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) or vasopressors	8
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9

Resultado Secundário de Eficácia – Agrupamento por Gravidade

Avaliação e agrupamento de incidência de casos de acordo com a definição de gravidade da OMS

Gravidade	Grupo Vacinado	Grupo Placebo	Total
Leve (escores 2 e 3)	85	159	244
Moderada (escores 4 e 5)	0	6	6
Grave (escores 6 a 9)	0	1	0
Óbito (escore 10)	0	0	0

- Os casos moderados e graves foram raros ou muito raros no grupo placebo e na população PP;
- 6 participantes da população PP de análise precisaram de hospitalização;
- Nenhum participante do estudo precisou de terapia de oxigênio ou intubação.

Resultado Secundário de Eficácia – Agrupamento por Idade

Tabela 4 Eficácia vacinal em profissionais de saúde em contato direto com pacientes com COVID-19 por faixa etária

	Vacina 18-59 anos	Placebo 18-59 anos	Vacina 60 anos ou mais	Placebo 60 anos ou mais
N	4460	4401	186	176
Casos	83	164	2	3
Pessoas- tempo (100s de anos)	7,06	6,88	0,17	0,16
Incidência total (IC95)	11.76 (9,37 – 14,58)	23.82 (20,31 – 27,76)	11.94 (1,45 – 43,13)	18.61 (3,84 – 54,38)
Incidência (IC95) Score 3 ou superior	0.99 (0,40 – 2,04)	4.36 (2,94 – 6,22)	0	15,54 (0,89 – 86,60)
Incidência (IC95) Score 4 ou superior	0	0.87 (0,32 – 1,90)	0	6,20 (0,16 – 34,56)

Resultado Secundário de Eficácia – Imunogenicidade

- Não foram apresentados os resultados da avaliação de imunogenicidade ao longo do tempo para esse estudo, de acordo com o que era esperado e definido no protocolo aprovado para esse estudo clínico.

- O único resultado apresentado não foi considerado adequado para avaliação e conclusão de imunogenicidade.

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Resultado Secundário de Eficácia – Imunogenicidade

- **Avaliações de anticorpos neutralizantes previstas:** Não foram apresentados osresultados previstos no protocolo aprovado do estudo clínico.

- **Avaliações de anticorpos de ligação previstas**: Os dados apresentados foram referentes a uma coleta. Os resultados individuais foram apresentados em um tabela, sem tratamento de dados e sem definir a qual grupo eram referentes (Placebo ou Controle)

- **Avaliação da soroconversão e da imunidade celular previstas**: Não foram apresentados previstos no protocolo aprovado do estudo clínico.

Segurança

- Ocorrência de reações adversas solicitadas (locais e sistêmicas) até 7 dias após a administração da segunda dose: **50,8% no grupo dos adultos** e **36,4% no grupo dos idosos;**

- Ocorrência de reações adversas não solicitadas (locais e sistêmicas) até 7 dias após a administração da segunda dose: **9,2% no grupo de adultos** e **8,1% no grupo de idosos.**

Segurança

- A reação mais comum observada depois da segunda dose da vacina em ambos os grupos foi **dor no local da administração**, que ocorreu em 40,1% dos adultos e 27,8% dos idosos;

- A grande maioria das reações adversas observadas foram de Grau 1/2 e não ocorreu nenhuma reação adversa grave;

- Outro risco ligado principalmente a vacinas inativadas é o desenvolvimento de doença agravada pela vacina (ADE).

Segurança

Table 1. Incidence rates of adverse events among participants of emergency use

Adverse events	No. of events	No. of subjects	Rate (%)
Total	2984	1484	5.12%
Grade 1	2440	1393	4.81%
Grade 2	485	301	1.04%
Grade 3	59	36	0.12%
Local AE	1058	875	3.02%
Pain	851	851	2.94%
Induration	31	31	0.11%
Erythema/Redness	40	40	0.14%
Swelling	53	53	0.18%
Pruritus	83	83	0.29%
Systemic AE	1449	713	2.46%
Fever	78	78	0.27%
Acute allergic reaction	35	35	0.12%
Abnormal skin mucosa	25	25	0.09%
Muscle pain	200	200	0.69%
Diarrhea	106	106	0.37%
Fatigue	417	417	1.44%
Nausea	124	124	0.43%
Headache	262	262	0.90%
Loss of appetite	90	90	0.31%
Cough	89	89	0.31%
Vomiting	23	23	0.08%
Other AE	461	352	1.22%

Incertezas e Riscos

Eficácia e perfil de segurança em longo prazo

- Dados clínicos são provenientes de análises preliminares de estudos ainda em andamento;
- Não foram apresentados dados de imunogenicidade ao longo do tempo;
- A vacina não induz resposta imune celular significativa, que está mais relacionada a imunidade sustentada.

Eficácia para formas moderadas e graves da doença

Gravidade	Grupo Vacinado	Grupo Placebo	Total
Leve (escores 2 e 3)	85	159	244
Moderada (escores 4 e 5)	0	6	6
Grave (escores 6 a 9)	0	1	0
Óbito (escore 10)	0	0	0

Os dados são insuficientes para estabelecer conclusão ou para mostrar uma tendência de eficácia contra as formas moderadas e graves da doença Covid19.

Status sorológico da linha de base

- Incerteza em relação à avaliação de segurança e resposta à vacina em participantes que já haviam sido previamente expostos ao vírus antes da vacinação (com comprovação sorológica);

- Qual a eficácia em indivíduos que tem infecção prévia? E qual a eficácia em indivíduos *naive?*

- Incertezas sobre a duração da proteção, esquema posológico e potencialização dependente de anticorpo - ADE

Eficácia em População Idosa

- A quantidade de idosos no estudo com dados disponíveis era muito pequeno para determinar um perfil de eficácia e segurança da vacina;

- Baixo número de casos positivos para Covid-19 em participantes com esta faixa etária (3 no braço placebo x 2 no braço vacinal);

- Imunosenescência.

Eficácia relacionada ao intervalo de dose

- **Estudo Fase I/II (18 a 55 anos) conduzido com 2 intervalos distintos entre as doses, de 14 dias e de 28 dias**: respostas imunológicas dos dias 0 e 28 foram maiores do que aquelas dos dias 0 e 14, independentemente da dose;

- **Estudo de Fase I/II em adultos acima de 60 anos**: apenas com o intervalo entre as doses de 28 dias.

- **Estudo de Fase III:** intervalo entre doses de 14 dias a 28 dias

- **Incertezas:** Aa eficácia da vacina em pessoas com mais de 60 anos pode ser prejudicada com o intervalo de 14 dias entre as doses? A eficácia da população geral poderia ser melhor, no caso de um intervalo maior entre as doses fosse utilizado?

Eficácia para dose única, comorbidades, crianças, adolescentes, gestantes e imunossuprimidos

- Não foram apresentados dados que pudessem garantir eficácia para esse regime posológico e nem para esses grupos.

Confiabilidade e Validade Interna do Estudo

1. Esclarecer quantos participantes, por braço do estudo, receberam a segunda dose da vacina com intervalo de 14 dias e quantos receberam com intervalos maiores. Nos casos intervalos maiores que 14 dias informar qual o intervalo exato entre as doses utilizado por número de participantes e por braço do estudo.

2. Informar quantos pacientes sintomáticos foram detectados, e por quantas vezes, durante o estudo por centro e por braço placebo e vacinados.

3. Apresentar o número de participantes sintomáticos que tiveram resultados negativos por PCR no estudo, por braço do estudo.

Confiabilidade e Validade Interna do Estudo

4. Informar, por braço placebo e de vacinados, a média e a quantidade mínima e máxima de amostras coletadas para diagnóstico por PCR para os indivíduos que foram sintomáticos durante o estudo após a segunda dose da vacina.

5. Narrativas com os dados dos pacientes sintomáticos considerados negativos para Covid durante o estudo após a segunda dose da vacina, incluindo descrição e data de início de sintomas, data de coleta e número de amostras coletadas para diagnóstico por PCR. Os dados devem ser apresentados por braço do estudo.

Confiabilidade e Validade Interna do Estudo

6. Apresentar, quanto aos participantes do estudo positivos para COVID-19, informações sobre quantos foram hospitalizados e classificá-los individualmente de acordo com o escore de 4 a 10, para cada braço do estudo. Apresentar de forma clara quantos participantes do estudo precisaram de assistência em UTI, para o grupo controle e para o grupo vacinado.

7. Descrição de todos os desvios de protocolo ocorridos no estudo, por braço do estudo, com a adequada classificação de impacto e de categoria.

Confiabilidade e Validade Interna do Estudo

8. Apresentar as narrativas com os dados individuais de todos os casos COVID positivos, com descrição de dia de início de sintomas, período decorrido até a coleta de amostras, que tipo de amostras foram coletadas e quais os testes foram realizados (virológicos e sorológicos) e seus resultados. Devem ser apresentadas também a descrição da avaliação da gravidade da doença e da conclusão. Podem ser apresentados os CRF se todos os dados estiverem incluídos.

9. Apresentar esclarecimentos quanto aos dados apresentados na Tabela 5 do relatório do estudo fase 3, dados sobre eficácia vacinal em 5704 profissionais de saúde em contato direto com pacientes com COVID-19 com informação sobre exposição prévia. Esclarecer quais foram as informações sobre infecção prévia avaliadas nos participantes, descrevendo os testes e comprovações apresentadas.

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Confiabilidade e Validade Interna do Estudo

Agendada Inspeção de Boas Práticas Clínicas: **Início 25 de Janeiro**.

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Conclusões

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Recomendação à Diretoria Colegiada

- Tendo em vista o cenário da pandemia;
- Aumento do número de casos;
- Ausência de alternativas terapêuticas;
- A Gerência-Geral de Medicamentos recomenda a **aprovação** do uso emergencial, condicionada ao monitoramento das incertezas e reavaliação periódica.